

УДК 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

DOI: 10.24959/ubphj.17.109

С. В. БАЮРКА, С. А. КАРПУШИНА, В. С. БОНДАР, В. І. СТЕПАНЕНКО,
С. М. ПОЛУЯН, О. Г. ПОГОСЯН, В. П. МОРОЗ

Національний фармацевтичний університет

РОЗРОБКА МЕТОДІВ ІДЕНТИФІКАЦІЇ МІРТАЗАПІНУ, ПРИДАТНИХ ДЛЯ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ

Актуальність. Міртазапін – тимолептик, який використовують у фармакотерапії депресивних розладів різних ступенів тяжкості. Зареєстровані неодноразові випадки летальних отруєнь міртазапіном. Розробка доступних та надійних методів хіміко-токсикологічного аналізу міртазапіну є актуальною задачею.

Метою даних досліджень є розробка умов виявлення міртазапіну при загальному ТШХ-скринінгу та ідентифікації антидепресанту методом УФ-спектрофотометрії.

Матеріали та методи. Хроматографічну рухливість міртазапіну в тонких шарах сорбенту досліджено в 17 рухомих фазах, в тому числі рекомендованих ТІАФТ на чотирьох типах хроматографічних пластин. Як візуалізатори вивчений ряд хромогенних реактивів. УФ-спектр міртазапіну досліджено в розчині кислоти хлоридної з концентрацією 0,1 моль·л⁻¹.

Результати та їх обговорення. Встановлені ТШХ-системи з низькою кореляцією величин hR_f для міртазапіну, що робить їх придатними для загального токсикологічного скринінгу. УФ-спектр міртазапіну в розчині кислоти мав максимуми світлопоглинання при довжинах хвиль 253, 273 та 316 нм.

Висновки. Сумісне використання рухомих фаз: етилацетат – метанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (85 : 10 : 5), метанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (100 : 1,5), циклогексан – толуен – діетиламін (75 : 15 : 10) забезпечує надійне виявлення міртазапіну при ТШХ-скринінгу. Встановлено наявність специфічного світлопоглинання в УФ-області спектра для міртазапіну.

Ключові слова: міртазапін; тонкошарова хроматографія; УФ-спектр

S. Baiurka, S. Karpushyna, V. Bondar, V. Stepanenko, S. Poluyan, E. Pogosyan, V. Moroz Mirtazapine methods of identification suitable for the chemical and toxicological analysis. Development and study

Topicality. Mirtazapine is a thymoleptic used in pharmacotherapy for depressive disorders of different severe levels. Repeated cases of fatal mirtazapine poisonings have been reported. Development of available and reliable methods for the chemical and toxicological analysis of mirtazapine is an actual task.

Aim. The main goal of our scientific research is to develop conditions for mirtazapine detection when performing general TLC-screening and the antidepressant identification by UV spectrophotometry.

Materials and methods. Chromatographic mirtazapine mobility in thin sorbent layers has been studied in 17 mobile phases and including those recommended by TIAFT, using four types of chromatographic plates. A number of chromogenic reagents have been examined for visualization. UV spectrum of mirtazapine has been studied in hydrochloric acid solution with concentration of 0.1 mol·L⁻¹.

Results and discussion. Chromatographic systems with low hR_f correlation for mirtazapine were found and they are suitable for general toxicological screening. In acidic solution UV spectrum of mirtazapine had light absorption maxima at 253, 273 and 316 nm wavelength.

Conclusions. Combined use of mobile phases: ethyl acetate – methanol – 25 % ammonia solution (85:10:5), methanol – 25% ammonia solution (100 : 1.5), cyclohexane – toluene– diethylamine (75 : 15 : 10) provides reliable detection of mirtazapine when performing TLC screening. The presence of specific light absorption in the UV region of spectrum for mirtazapine has been established.

Key words: mirtazapine; thin layer chromatography; UV-spectrum

С. В. Баюрка, С. А. Карпушина, В. С. Бондарь, В. И. Степаненко, С. М. Полуян, Е. Г. Погосян,
В. П. Мороз

Разработка методов идентификации миртазапина, пригодных для химико- токсикологического анализа

Актуальность. Миртазапин – тимолептик, используемый в фармакотерапии депрессивных расстройств различной степени тяжести. Зарегистрированы неоднократные случаи летальных отравлений миртазапином. Разработка доступных и надежных методов химико-токсикологического анализа миртазапина является актуальной задачей.

Целью данных исследований является разработка условий обнаружения миртазапина при общем ТСХ-скрининге и идентификации антидепрессанта методом УФ-спектрофотометрии.

Материалы и методы. Хроматографическую подвижность миртазапина в тонких слоях сорбента изучали в 17 подвижных фазах, в том числе рекомендованных ТІАФТ, на четырех типах хроматографических пластин. Как визуализаторы исследован ряд хромогенных реактивов. УФ-спектр миртазапина изучен в растворе кислоты соляной с концентрацией 0,1 моль·л⁻¹.

Результаты и их обсуждение. Установлены ТСХ-системы с низкой корреляцией значений hR_f для миртазапина, что делает их пригодными для общего токсикологического скрининга. УФ-спектр миртазапина в растворе кислоты имел максимумы поглощения при длинах волн 253, 273 и 316 нм.

Выводы. Совместное использование подвижных фаз: этилацетат – метанол – 25 % раствор аммония гидроксида (85 : 10 : 5), метанол – 25 % раствор аммония гидроксида (100 : 1,5), циклогексан – толуол – диэтиламин (75 : 15 : 10) обеспечивает надежное обнаружение миртазапина при ТСХ-скрининге. Установлено наличие специфического поглощения в УФ-области спектра для миртазапина.

Ключевые слова: миртазапин; тонкослойная хроматография; УФ-спектр

ВСТУП

Міртазапін – тимолептик з групи норадренергічних селективних серотонінергічних антидепресантів [1, 2], що використовується у фармакотерапії депресивних розладів різних ступенів тяжкості [1, 3, 4]. Є дані про ефективність міртазапіну при лікуванні резистентних до ТЦА депресій [4]. За швидкістю появи терапевтичного ефекту препарат перевершує сертралін (сучасний антидепресант з групи селективних інгібіторів зворотнього захвату серотоніну) [5]. Міртазапін використовується в комбінованій терапії алкольної [6] та наркотичної залежності [7].

При використанні препарату можливі побічні ефекти, зокрема, пригнічення кровотворення та аритмії [1]. Кардіотоксичність міртазапіну призвела до смертельного отруєння [8]. За даними літератури [9, 10] зареєстровані й інші випадки летальних отруєнь міртазапином. Смертельні концентрації міртазапіну у тканинах і біологічних рідинах, зареєстровані у різних випадках, знаходились у діапазонах: кров – 0,03-2,7 мкг/мл, сеча – 0,01-6,5 мкг/мл, печінка – 0,2-15 мкг/г, нирки – 0,02-0,48 мкг/г, шлунок – 9-120 мкг/г [9-12].

Більшість наведених у літературі біоаналітичних методик визначення міртазапіну базується на використанні ВЕРХ з різними видами детектування: мас-спектрометричним (МС) [13], флюоресцентним [14], спектрофотометричним [15], ГРХ з нітроген-фосфорним [16] та МС- [17] детектуванням, капілярного електрофорезу [18]. Вказані методи аналізу є не завжди доступними для токсикологічних лабораторій, потребують складного апаратурного оформлення та персоналу відповідної кваліфікації. Сполучення ТШХ на етапі токсикологічного скринінгу та абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області для підтверджуючого дослідження є доступним підходом для використання у хіміко-токсикологічному аналізі. Скринінгові дослідження міртазапіну методом ТШХ не проводились. Дані з поглинання міртазапіну в УФ-області спектра нечисленні [12], з'ясування потребує питання щодо вибору діапазону концентрацій розчину препарату для отримання оптимальних значень світлопоглинання. Розробка доступних та надійних методів хіміко-токсикологічного аналізу міртазапіну є актуальною задачею.

Метою даних досліджень є розробка умов виявлення міртазапіну при загальному ТШХ-скринінгу та ідентифікації антидепресанта методом УФ-спектрофотометрії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Реактиви та обладнання. Препарат «Міртел» (30 мг) – 30 таблеток виробництва «Ланнахер Хайльміттель» (Австрія). Виділення субстанції міртазапіну з таблеток. 20 таблеток зважували та розтирали у порцеляновій ступці, додаючи 100 мл хлороформу, а потім суміш фільтрували через паперовий фільтр у порцелянову чашку. Вміст чашки випаровували на водяній бані при температурі, не вищій, ніж 40 °С до видалення органічного розчинника. Залишок висушували та зважували. Чистоту субстанції перевіряли методами ТШХ, УФ-спектрофотометрії та ВЕРХ і встановлювали її відповідність вимогам ДФУ до якості.

Реактиви, які були використані, мали кваліфікацію не нижче «ЧДА».

Хроматографічні пластини: хроматографічні пластини виробництва Естонії (сорбент КСКГ, фракція – 5 ÷ 20 мкм, товщина шару – 130 ± 25 мкм, розмір пластин – 20 × 20 см), Сорбфіл (силікагель СТХ-1ВЕ, тип підложки – ПЕТФ, зв'язуюча речовина – силіказоль, фракція – 8 ÷ 12 мкм, товщина шару – 100 мкм, розмір пластин – 10 × 10 см), Silufol UV-254 (Silpearl з флюоресцентним індикатором на 254 нм, підложка – алюмінієва фольга, зв'язуюча речовина – крохмаль, розмір пластин – 10 × 10 см), Merck (Silica gel 60 F254, розмір – 10 × 20 см, Німеччина).

Мірні колби на 10 мл, 50 мл, градуйовані піпетки класу А (Simax, Чехія).

Водяна баня LW-4 (Бітон, Польща).

Спектрофотометр СФ-46 (ЛОМО), спектральний діапазон вимірювань від 190 до 1100 нм.

Приготування хромогенних реактивів [12].

Приготування стандартного розчину (СР) і робочих стандартних розчинів (РСР) міртазапіну для УФ-спектрофотометричного дослідження. 0,01327 г міртазапіну розчиняли в 50 мл розчину кислоти хлоридної з концентрацією 0,1 моль·л⁻¹ з використанням мірної колби (СР з концентрацією 1·10⁻³ моль·л⁻¹). 1,0 та 5,0 мл СР вносили до мірної колби на 10 мл і доводили об'єм розчину до мітки розчином кислоти хлоридної з концентрацією 0,1 моль·л⁻¹ (РСР з концентраціями 1·10⁻⁴ та 5·10⁻⁴ моль·л⁻¹ міртазапіну відповідно).

Методика дослідження хроматографічної рухливості міртазапіну в тонких шарах сорбенту. На лінію старту хроматографічної пластини за допомогою каліброваного скляного капіляра в одну точку наносили 10 мкл розчину міртазапіну в хлороформі (2 мг/мл). Хроматографічну пластину вносили до хроматогра-

Таблиця 1

ХРОМАТОГРАФІЧНА РУХЛИВІСТЬ МІРТАЗАПІНУ В ТОНКИХ ШАРАХ СОРБЕНТУ

| № з/п | Рухома фаза | Значення $hR_f \pm \Delta hR_f$ (n = 5; P = 0,95) | | | |
|-------|--|---|--------|--------|--------|
| | | I | II | III | IV |
| 1 | Хлороформ – ацетон (80 : 20) | 6 ± 2 | 7 ± 2 | 10 ± 2 | 6 ± 2 |
| 2 | Етилацетат | 10 ± 2 | 7 ± 2 | 7 ± 2 | 6 ± 2 |
| 3 | Хлороформ – метанол (90 : 10) | 75 ± 3 | 80 ± 3 | 76 ± 3 | 67 ± 3 |
| 4 | Етилацетат – метанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (85 : 10 : 5) | 92 ± 5 | 95 ± 5 | 90 ± 4 | 85 ± 4 |
| 5 | Метанол | 60 ± 2 | 52 ± 2 | 58 ± 2 | 63 ± 3 |
| 6 | Метанол – <i>n</i> -бутанол (60 : 40) з вмістом натрію бромиду 0,1 Моль·л ⁻¹ | 57 ± 4 | 53 ± 3 | 48 ± 4 | 50 ± 3 |
| 7 | Метанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (100 : 1,5) | 76 ± 3 | 70 ± 3 | 72 ± 3 | 65 ± 3 |
| 8 | Циклогексан – толуен – діетиламін (75 : 15 : 10) | 83 ± 3 | 85 ± 3 | 82 ± 3 | 40 ± 4 |
| 9 | Ацетон | 36 ± 3 | 40 ± 4 | 32 ± 3 | 43 ± 4 |
| 10 | Толуен – ацетон – етанол – 25 % розчин амоній гідроксиду (45 : 45 : 7,5 : 2,5) | 81 ± 3 | 77 ± 4 | 72 ± 3 | 55 ± 4 |
| 11 | Хлороформ – діоксан – ацетон – 25 % розчин амоній гідроксиду (47,5 : 45 : 5 : 2,5) | 86 ± 4 | 81 ± 4 | 81 ± 3 | 78 ± 4 |
| 12 | Етилацетат – метанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (85 : 10 : 2,5) | 88 ± 4 | 86 ± 4 | 78 ± 4 | 82 ± 4 |
| 13 | Етилацетат – ацетон – 25 % розчин амонію гідроксиду (50 : 45 : 4) | 93 ± 4 | 92 ± 4 | 89 ± 3 | 92 ± 4 |
| 14 | Хлороформ – <i>n</i> -бутанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (70 : 40 : 5) | 93 ± 4 | 93 ± 4 | 88 ± 5 | 96 ± 4 |
| 15 | Бензен – метанол – діетиламін (90 : 10 : 10) | 22 ± 3 | 16 ± 3 | 12 ± 4 | 18 ± 3 |
| 16 | Хлороформ – ацетон – 25 % розчин амонію гідроксиду (25 : 5 : 0,3) | 47 ± 5 | 46 ± 4 | 43 ± 3 | 42 ± 4 |
| 17 | Хлороформ – ацетон – 25 % розчин амонію гідроксиду (12 : 24 : 1) | 88 ± 5 | 85 ± 5 | 81 ± 5 | 83 ± 5 |
| 18 | <i>n</i> -Гексан – етилацетат – етанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (30 : 10 : 5 : 1) | 71 ± 4 | 67 ± 4 | 68 ± 4 | 67 ± 3 |
| 19 | <i>n</i> -Гексан – <i>i</i> -пропанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (24 : 6 : 0,3) | 68 ± 3 | 61 ± 5 | 64 ± 4 | 57 ± 5 |
| 20 | <i>n</i> -Гексан – толуен – діетиламін (75 : 15 : 10) | 71 ± 3 | 67 ± 4 | 70 ± 4 | 68 ± 3 |
| 21 | <i>n</i> -Бутанол – кислота ацетатна – вода (4 : 0,5 : 1) | 58 ± 4 | 60 ± 5 | 56 ± 4 | 53 ± 5 |
| 22 | Хлороформ – <i>n</i> -гексан – етанол (1 : 1 : 1) | 80 ± 5 | 72 ± 3 | 74 ± 3 | 77 ± 4 |
| 23 | Етанол – ацетон – вода (1 : 1 : 2) | 55 ± 5 | 49 ± 5 | 50 ± 4 | 51 ± 5 |
| 24 | Хлороформ | 0 | 0 | 0 | 0 |

Примітка: тип пластини «I» – хроматографічні пластини виробництва Естонії (сорбент КСКГ), «II» – Sorbfil, «III» – Silufol, «IV» – Merk.

фічної камери об'ємом 1000 см³, що містила 10 мл відповідної рухомої фази (Р. ф.). Перелік Р. ф. наведено в табл. 1. Камеру насичували впродовж 15 хв (при використанні Р. ф. № 5, 6 камеру не насичували). Міртазапін детектували в УФ-променях за допомогою розчину нінгідрину та реактиву Драгендорфа в модифікації за Мунье (або розчином підкисленого калію йодоплатинату) послідовно.

Методика проведення реакцій з хромогенними реактивами. Проби стандартного хлороформного розчину міртазапіну (5 мг/мл) об'ємом 2-5 мкл за допомогою каліброваного скляного капіляра наносили в одну точку на шматочки хроматографічної пластини. Проби обробляли відповідним хромогенним реактивом та встановлювали забарвлення продуктів взаємодії. Як реагенти використовували хромогенні реактиви, наведені в табл. 2.

Методика дослідження УФ-спектрів міртазапіну. Для отримання оптимальних значень світлопоглинання в діапазоні 0,1-1,0 досліджували РСП з концентраціями 5·10⁻⁴ Моль/л та 1·10⁻⁴ Моль/л препарату в розчині кислоти хлоридної з концентрацією 0,1 Моль·л⁻¹. УФ-спектри знімали у діапазоні довжин хвиль 200-350 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Як компенсаційний розчин використовували розчин кислоти хлоридної з концентрацією 0,1 Моль·л⁻¹.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Комітетом з систематичного токсикологічного аналізу Міжнародної асоціації судових токсикологів (TIAFT) для загального ТШХ-скринінгу лікарських речовин рекомендовано використання 9 рухомих фаз (Р. ф. № 1-9 в табл. 1), для яких створено базу даних

Таблиця 2

**РЕЗУЛЬТАТИ РЕАКЦІЙ ВЗАЄМОДІЇ МІРТАЗАПІНУ
З ХРОМОГЕННИМИ РЕАКТИВАМИ**

| Реактив | Забарвлення (LOD, мкг у пробі) |
|--|-----------------------------------|
| Реактив Драгендорфа за Муньє | оранжеве (1,0) |
| Розчин калію йодоплатинату підкислений | коричнево-фіолетове (0,5) |
| Реактив Манделіна | оранжеве (3,0) |
| Реактив Манделіна + пара формальдегіду | оранжеве (3,0) |
| Реактив Лібермана | блідоранжеве (15,0) |
| Розчин калію перманганату підкислений | коричневе (6,0) |
| Кислота сульфатна конц. | коричнево-буре (12,0) |

з параметрів хроматографічної рухливості, що містить більше 1600 токсикологічно важливих речовин [12, 19]. У вітчизняній практиці судово-токсикологічних досліджень також широко використовуються Р. ф. № 10-24 (табл. 1) [20]. У табл. 1 наведено значення hR_f міртазапіну у вказаних рухомих фазах на чотирьох типах пластин. Як видно, досліджені хроматографічні системи, крім систем з використанням Р. ф. № 1, 2, 24, характеризуються прийнятною хроматографічною рухливістю міртазапіну, значення якої розподіляються у всьому діапазоні величин hR_f . Вибір трьох рухомих фаз з низькою кореляцією величин hR_f , наприклад Р. ф. № 4, 7, 8, забезпечує надійну ідентифікацію токсиканту методом ТШХ [12, 19].

У табл. 2. наведені результати реакцій взаємодії міртазапіну з хромогенними реактивами, рекомендованими ТІАФТ як візуалізатори при ТШХ-скринінгу лікарських речовин [12, 19], а також із запропонова-

ними ВООЗ та ООН [21] на основні групи сильнодіючих речовин. Межу виявлення (LOD) встановлювали згідно з рекомендаціями UNODC [22], для чого досліджували 10 проб із вмістом препарату від $1,25 \cdot \text{LOD}$ до $2,0 \cdot \text{LOD}$. Кількість хибнонегативних результатів була не більшою, ніж 2 з 10 дослідів ($\text{RSD} \leq 20\%$).

Міртазапін не мав флюоресценцію в УФ-світлі та не утворював забарвлення з реактивами Маркі, Фреде, Ердмана, нінгідрином, кислотами нітратною та хлоридною концентрованими. Найбільш чутливими реактивами для виявлення міртазапіну були розчин калію йодоплатинату підкислений та реактив Драгендорфа за Муньє. Селективними відносно ендogenous компонентів біологічної матриці та достатньо чутливими для міртазапіну виявилися реактив Манделіна та реактив Манделіна з наступною обробкою проби парою формальдегіду (реактив Манделіна модифікований). Згідно з рекомендаціями ТІАФТ для надійної ідентифікації токсичної речовини в умовах ТШХ-скринінгу достатньо використання чотирьох реактивів [12, 19].

У результаті вивчення абсорбції в УФ-області спектра для міртазапіну встановлено наявність специфічного світлопоглинання (рис.).

За значеннями світлопоглинання у максимумах абсорбції було розраховано питомий ($A^{1\%}_{1\text{см}}$) та молярний (ϵ_m) показники світлопоглинання. Максимуми світлопоглинання для міртазапіну в розчині кислоти хлоридної з концентрацією $0,1 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$ ($\lambda_{\text{max}} \pm 2$ ($A^{1\%}_{1\text{см}}; \epsilon_m$)) спостерігали при: 253 (242,7; 6440), 273 (115,3; 3060) та 316 (278,1; 7380) нм. Таким чином, УФ-спектрофотометрична методика виявлення міртазапіну є селективною для використання при токсикологічних дослідженнях біологічних об'єктів на вміст зазначеного антидепресанта.

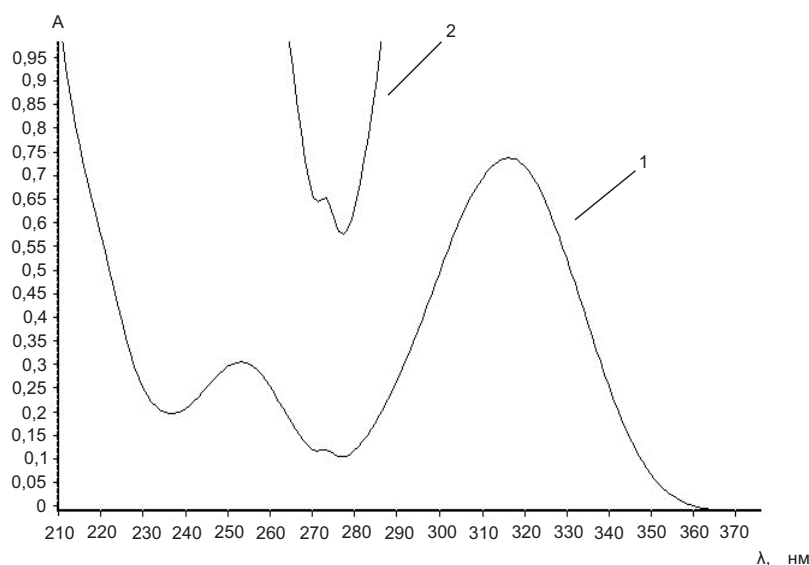


Рис. УФ-спектр світлопоглинання міртазапіну в розчині кислоти хлоридної з концентрацією $\text{Моль} \cdot \text{л}^{-1}$
(1 – концентрація міртазапіну $1 \cdot 10^{-4} \text{ Моль} \cdot \text{л}^{-1}$; 2 – концентрація міртазапіну $5 \cdot 10^{-4} \text{ Моль} \cdot \text{л}^{-1}$)

ВИСНОВКИ

1. Встановлені ТШХ-системи, які характеризуються прийнятними значеннями хроматографічної рухливості і низькою кореляцією величин hR_f відносно міртазапіну, що робить їх придатними для загального токсикологічного скринінгу.
2. Встановлено, що для надійного виявлення міртазапіну при ТШХ-скринінгу придатним є сумісне використання трьох рухомих фаз: етилацетат – метанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (85 : 10 : 5), метанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (100 : 1,5), циклогексан – толуен – діетиламін (75 : 15 : 10).
3. Запропоновані чутливі та селективні реактивізуалізатори для міртазапіну: розчин калію йодоплатинату підкислений (або реактив Драгендорфа), реактив Манделіна, реактив Манделіна модифікований.
4. Встановлено наявність специфічного світлопоглинання в УФ-області спектра для міртазапіну в розчині кислоти при довжинах хвиль 253, 273 та 316 нм.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : 16-е изд., перераб., испр. и доп. / М. Д. Машковский. – М. : Новая Волна, 2012. – 112 с.
2. Anttila, S. A. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine / S. A. Anttila, E. V. Leinonen // *CNS Drug Rev.* – 2006. – Vol. 7, Issue 3. – P. 249–264. doi: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x
3. Дробижев, М. Ю. Как использовать Миртазапин в клинической практике? / М. Ю. Дробижев, С. В. Кикта // *Соц. и клин. психиатрия.* – 2009. – № 3. – С. 60–65.
4. Павличенко, А. В. Клинические особенности применения миртазапина (Миртазонала) / А. В. Павличенко // *Эффективная фармакотерапия в неврол. и психиатрии.* – 2010. – № 3. – С. 16–20.
5. Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study / K. Behnke, J. Sogaard, S. Martin et al. // *J. Clin. Psychopharm.* – 2003. – Vol. 23, Issue 4. – P. 358–364. doi: 10.1097/01.jcp.0000085408.08426.05
6. Малин, Д. И. Эффективность ремерона в комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома / Д. И. Малин, Е. В. Янкин, В. М. Медведев // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 113–115.
7. Mirtazapine, and mirtazapine-like compounds as possible pharmacotherapy for substance abuse disorders: evidence from the bench and the bedside / S. M. Graves, R. Rafeyan, J. Watts et al. // *Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 136, Issue 3. – P. 343–353. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.08.013
8. Tissue distribution of mirtazapine and desmethylmirtazapine in a case of mirtazapine poisoning / S. Wenzel, R. Aderjan, R. Mattern et al. // *Forensic Sci. Int.* – 2006. – Vol. 156, Issue 2–3. – P. 229–236. doi: 10.1016/j.forsciint.2005.06.007
9. Anderson, D. T. Distribution of mirtazapine (Remeron) in thirteen postmortem cases / D. T. Anderson, K. L. Fritz, J. J. Muto // *J. Anal. Toxicol.* – 1999. – Vol. 23, Issue 6. – P. 544–548. doi: 10.1093/jat/23.6.544
10. Tissue distribution of mirtazapine (Remeron) in postmortem cases / K. A. Moore, B. Levine, M. L. Smith et al. // *J. Anal. Toxicol.* – 1999. – Vol. 23, Issue 6. – P. 541–543. doi: 10.1093/jat/23.6.541
11. Baselt, C. R. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man : 9-th ed. / C. R. Baselt. – Seal Beach, California : Biomedical Publications, 2011. – 1900 p.
12. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material : 4-th ed. / Ed. by A. C. Moffat, M. D. Osselton, B. Widdop. – London, Chicago : Pharmaceutical Press, 2011. – 2736 p.
13. LC-MS-MS analysis of mirtazapine in plasma, and determination of pharmacokinetic data for rats / X. Hong, Y. Yao, S. Hong, C. Lei // *Chromatographia.* – 2008. – Vol. 68, Issue 1–2. – P. 65–70. doi: 10.1365/s10337-008-0656-9
14. Determination of the antidepressant mirtazapine and its two main metabolites in human plasma by liquid chromatography with fluorescence detection / R. Mandrioli, L. Mercolini, N. Ghedini et al. // *Anal. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 556, Issue 2. – P. 281–288. doi: 10.1016/j.jaca.2005.09.049
15. Reliable HPLC method for therapeutic drug monitoring of frequently prescribed tricyclic and nontricyclic antidepressants / W. R. Malfara, C. Bertucci, M. E. Cost Queiroz et al. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2007. – Vol. 44, Issue 4. – P. 955–962. doi: 10.1016/j.jpba.2007.04.005
16. Sánchez de la Torre, C. Determination of several psychiatric drugs in whole blood using capillary gas-liquid chromatography with nitrogen phosphorus detection: comparison of two solid phase extraction procedures / C. Sánchez de la Torre, M. A. Martínez, E. Almaraz // *Forensic Sci. Int.* – 2005. – Vol. 155, Issue 2–3. – P. 193–204. doi: 10.1016/j.forsciint.2004.12.007
17. Determination of antidepressants in human postmortem blood, brain tissue, and hair using gas chromatography-mass spectrometry / S. M. Wille, E. A. De Letter, M. H. Piette et al. // *Int. J. Legal Med.* – 2008. – Vol. 123, Issue 6. – P. 451–458. doi: 10.1007/s00414-008-0287-6
18. Enantioselective determination of the novel antidepressant mirtazapine and its active demethylated metabolite in human plasma by means of capillary electrophoresis / R. Mandrioli, V. Pucci, C. Sabbioni et al. // *J. Chromatogr. A.* – 2004. – Vol. 1051, Issue 1–2. – P. 253–260. doi: 10.1016/j.chroma.2004.05.020
19. Clarke's Analytical Forensic Toxicology / ed. by Sue Jickells, Adam Negrusz. – London : Pharmaceutical Press, 2008. – 648 p.
20. Хіжніченко, О. В. Хіміко-токсикологічне дослідження нових лікарських засобів – потенційних об'єктів невідомого використання методом хроматографії у тонких шарах сорбенту / О. В. Хіжніченко, Н. В. Гузенко, О. В. Чубенко // *Фармац. журн.* – 2011. – Вип. 6. – С. 74–78.
21. Rapid Testing Methods of Drugs of Abuse : Manual for Use by National Law Enforcement and Narcotic Laboratory Personnel. – Published by United Nations, Bernan Press, 2008. – 111 p.
22. Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens (United Nations Office on Drugs and Crime, Vienna). – New York, 2009. – 67 p.

REFERENCES

1. Mashkovskii, M. D. (2012). *Lekarstvennye sredstva*. Moscow: Novaia Volna, 112.
2. Anttila, S. A. K., Leinonen, E. V. J. (2006). A Review of the Pharmacological and Clinical Profile of Mirtazapine. *CNS Drug Reviews*, 7 (3), 249–264. doi: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x
3. Drobizhev, M. Yu., Kikta, S. V. (2009). *Sotcialnaia i klinicheskaia. Psikhiiatriia*, 3, 60–65.
4. Pavlichenko, A. V. (2010). *Effektivnaia farmakoterapiia v nevrologii i psikhiiatrii*, 3, 16–20.
5. Behnke, K., Sogaard, J., Martin, S. et al. (2003). Mirtazapine Orally Disintegrating Tablet Versus Sertraline: A Prospective Onset of Action Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23 (4), 358–364. doi: 10.1097/01.jcp.0000085408.08426.05
6. Malin, D. I., Yankin, E. V., Medvedev, V. M. (2003). *Psikhiiatriia i psikhofarmakoterapiia*, 5 (3), 113–115.
7. Graves, S. M., Rafeyan, R., Watts, J., Napier, T. C. (2012). Mirtazapine, and mirtazapine-like compounds as possible pharmacotherapy for substance abuse disorders: Evidence from the bench and the bedside. *Pharmacology & Therapeutics*, 136 (3), 343–353. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.08.013
8. Wenzel, S., Aderjan, R., Mattern, R., Pedal, I., Skopp, G. (2006). Tissue distribution of mirtazapine and desmethylmirtazapine in a case of mirtazapine poisoning. *Forensic Science International*, 156 (2–3), 229–236. doi: 10.1016/j.forsciint.2005.06.007
9. Anderson, D. T., Fritz, K. L., Muto, J. J. (1999). Distribution of Mirtazapine (Remeron(R)) in Thirteen Postmortem Cases. *Journal of Analytical Toxicology*, 23 (6), 544–548. doi: 10.1093/jat/23.6.544

10. Moore, K. A., Levine, B., Smith, M. L., Saki, S., Schames, J., Smialek, J. E. (1999). Tissue Distribution of Mirtazapine (Remeron(R)) in Postmortem Cases. *Journal of Analytical Toxicology*, 23 (6), 541–543. doi: 10.1093/jat/23.6.541
11. Baselt, C. R. (2011). *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man: 9–th edition*. Seal Beach, California: Biomedical Publications, 1900.
12. Moffat, A. C., Osselton, M. D., Widdop, B., Ed. (2011). *Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material: 4–th edition*. London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2736.
13. Hong, X., Yao, Y., Hong, S., Lei, C. (2008). LC–MS–MS Analysis of Mirtazapine in Plasma, and Determination of Pharmacokinetic Data for Rats. *Chromatographia*, 68 (1–2), 65–70. doi: 10.1365/s10337–008–0656–9
14. Mandrioli, R., Mercolini, L., Ghedini, N., Bartoletti, C., Fanali, S., Raggi, M. A. (2006). Determination of the antidepressant mirtazapine and its two main metabolites in human plasma by liquid chromatography with fluorescence detection. *Analytica Chimica Acta*, 556 (2), 281–288. doi: 10.1016/j.aca.2005.09.049
15. Malfará, W. R., Bertucci, C., Costa Queiroz, M. E., Dreossi Carvalho, S. A., de Lourdes Pires Bianchi, M., Cesarino, E. J., Costa Queiroz, R. H. (2007). Reliable HPLC method for therapeutic drug monitoring of frequently prescribed tricyclic and nontricyclic antidepressants. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 44 (4), 955–962. doi: 10.1016/j.jpba.2007.04.005
16. Sánchez de la Torre, C., Martínez, M. A., Almaraz, E. (2005). Determination of several psychiatric drugs in whole blood using capillary gas–liquid chromatography with nitrogen phosphorus detection: comparison of two solid phase extraction procedures. *Forensic Science International*, 155 (2–3), 193–204. doi: 10.1016/j.forsci.2004.12.007
17. Wille, S. M. R., De Letter, E. A., Piette, M. H. A., Van Overschelde, L. K., Van Peteghem, C. H., Lambert, W. E. (2008). Determination of antidepressants in human postmortem blood, brain tissue, and hair using gas chromatography–mass spectrometry. *International Journal of Legal Medicine*, 123 (6), 451–458. doi: 10.1007/s00414–008–0287–6
18. Mandrioli, R., Pucci, V., Sabbioni, C., Bartoletti, C., Fanali, S., Raggi, M. A. (2004). Enantioselective determination of the novel antidepressant mirtazapine and its active demethylated metabolite in human plasma by means of capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, 1051 (1–2), 253–260. doi: 10.1016/j.chroma.2004.05.020
19. Jickells, S., Negrusz, A., Ed. (2008). *Clarke's Analytical Forensic Toxicology*. London: Pharmaceutical Press, 648.
20. Khizhichenko, O. V., Huzenko, N. V., Chubenko, O. V. (2011). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 74–78.
21. *Rapid Testing Methods of Abuse: Manual for Use by National Law Enforcement and Narcotic Laboratory Personnel*. (2008). Published by United Nations, Bernan Press, 111.
22. *Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens (United Nations Office on Drugs and Crime, Vienna)*. (2009). New York, 67.

Відомості про авторів:

Баюрка С. В., д-р фарм. н., доцент, завідувач кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: bayurka.sergii@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>

Карпушина С. А., канд. хім. н., доцент кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: svitkrp@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

Бондар В. С., д-р фарм. н., професор кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: bondarvolodymyr1908@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-5199-4840>

Степаненко В. І., канд. фарм. н., доцент кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: volstep58@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-1381-8015>

Полуян С. М., канд. фарм. н., доцент кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: chefsv68@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-9942-9258>

Погосян О. Г., канд. фарм. н., доцент кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: olenapogosyan@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-6011-1445>

Мороз В. П., канд. фарм. н., доцент кафедри аналітичної хімії, Національний фармацевтичний університет. E-mail: sunfire@ukr.net. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-3392-9636>

Information about authors:

Baiurka S., d. pharm. s., associate professor, Head of the Department of Drug and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy. E-mail: bayurka.sergii@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>

Karpushyna S., c. chem. s., associate professor of the Department of Drug and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy. E-mail: svitkrp@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

Bondar V., d. pharm. s., professor of the Department of Drug and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy. E-mail: bondarvolodymyr1908@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-5199-4840>

Stepanenko V., c. pharm. s., associate professor of the Department of Drug and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy. E-mail: volstep58@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-1381-8015>

Poluyan S., c. pharm. s., associate professor of the Department of Drug and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy. E-mail: chefsv68@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-9942-9258>

Pogosyan E., c. pharm. s., associate professor of the Department of Drug and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy. E-mail: olenapogosyan@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-6011-1445>

Moroz V., c. pharm. s., associate professor of the Department of Analytical Chemistry, National University of Pharmacy. E-mail: sunfire@ukr.net. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-3392-9636>

Сведения об авторах:

Баюрка С. В., д-р фарм. н., доцент, заведующий кафедрой лекарственной и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: bayurka.sergii@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>

Карпушина С. А., канд. хим. н., доцент кафедры лекарственной и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: svitkrp@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

Бондар В. С., д-р фарм. н., профессор кафедры лекарственной и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: bondarvolodymyr1908@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-5199-4840>

Степаненко В. И., канд. фарм. н., доцент кафедры лекарственной и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: volstep58@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-1381-8015>

Полуян С. М., канд. фарм. н., доцент кафедры лекарственной и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: chefsv68@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-9942-9258>

Погосян Е. Г., канд. фарм. н., доцент кафедры лекарственной и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: olenapogosyan@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-6011-1445>

Мороз В. П., канд. фарм. н., доцент кафедры аналитической химии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: sunfire@ukr.net. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-3392-9636>

Рекомендовано д. хім. н., професором І. С. Гриценком

Надійшла до редакції 12.03.2017 р.